



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2004 019 916 A1** 2005.11.17

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2004 019 916.7**

(22) Anmeldetag: **21.04.2004**

(43) Offenlegungstag: **17.11.2005**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61L 15/44**

(71) Anmelder:  
**Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE**

(74) Vertreter:  
**Kutzenberger & Wolff, 50668 Köln**

(72) Erfinder:  
**Kugelman, Heinrich, 52068 Aachen, DE;**  
**Bartholomäus, Johannes, Dr., 52080 Aachen, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

**DE 197 43 484 C1**  
**DE 100 18 834 A1**  
**DE 25 30 563 A1**  
**DE 202 20 917 U1**  
**DE 202 20 910 U1**  
**US 39 80 766 A**  
**US 51 49 538**  
**EP 12 01 233 A1**  
**WO 2004/0 14 336 A2**  
**WO 03/1 05 808 A1**  
**WO 03/0 13 479 A1**  
**WO 03/0 13 476 A1**  
**WO 02/0 94 254 A2**  
**WO 99/32 120 A1**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Gegen Missbrauch gesichertes wirkstoffhaltiges Pflaster**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein gegen Missbrauch gesichertes wirkstoffhaltiges Pflaster, das neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential wenigstens ein gelbildendes Mittel in solchen Mengen enthält, dass es mit einer Mindestmenge einer wässrigen Flüssigkeit ein Gel bildet.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein gegen Missbrauch gesichertes, wirkstoffhaltiges Pflaster, das neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential wenigstens ein gelbildendes Mittel in solchen Mengen enthält, daß es mit einer Mindestmenge einer wäßrigen Flüssigkeit ein Gel bildet.

**[0002]** Eine Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen weist neben einer ausgezeichneten Wirksamkeit auf ihrem betreffenden Anwendungsgebiet auch ein Missbrauchspotential auf, d. h. sie können von einem Missbraucher eingesetzt werden, um Wirkungen herbeizuführen, die nicht ihrem Bestimmungszweck entsprechen.

**[0003]** So werden beispielsweise Opioide oder Opiate, die eine exzellente Wirksamkeit bei der Bekämpfung von starken bis sehr starken Schmerzen zeigen, von Missbrauchern häufig zum Einleiten rauschartiger, euphorisierender Zustände verwendet.

**[0004]** Um Missbrauch zu ermöglichen, werden die entsprechenden Darreichungsformen wie Tabletten oder Kapseln vom Missbraucher zerkleinert, z. B. gemörsert, der Wirkstoff aus dem so erhaltenen Pulver mit Hilfe einer vorzugsweise wäßrigen Flüssigkeit extrahiert und die resultierende Lösung, ggf. nach Filtration durch Watte oder Zellstoff, parenteral, insbesondere intravenös, appliziert. Bei dieser Art der Verabreichung kommt es zu einem gegenüber der oralen missbräuchlichen Applikation noch zusätzlich beschleunigten Anfluten des Wirkstoffes mit dem vom Missbraucher gewünschten Ergebnis, nämlich den Kick.

**[0005]** Zur Verhinderung des Missbrauchs wurde in dem US-A-4,070,494 vorgeschlagen, der oralen oder rektalen Darreichungsform ein quellbares Mittel zuzusetzen. Dieses quillt bei der Zugabe von Wasser zur Extraktion des Wirkstoffes auf und bewirkt, dass das vom Gel separierte Filtrat nur eine geringe Menge an Wirkstoff enthält.

**[0006]** Aber nicht nur orale oder rektale Darreichungsformen mit Wirkstoffen, die mißbräuchlich verwendet werden können, werden für das Erreichen rauschähnlicher Zustände verwendet. Auch transdermale Systeme wie Pflaster zur Abgabe eines Wirkstoffes an einen menschlichen oder tierischen Organismus werden vom Missbraucher kleingeschnitten, dann mit Hilfe einer vorzugsweise wäßrigen Flüssigkeit extrahiert und die resultierende Lösung, ggf. nach Filtration durch Watte oder Zellstoff, parenteral, insbesondere intravenös, appliziert.

**[0007]** Daher war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, den Missbrauch von in Pflastern enthalten-

den Wirkstoffe mit Missbrauchspotential zu erschweren bzw. zu verhindern und somit ein wirkstoffhaltiges Pflaster zur Verfügung zu stellen, das bei bestimmungsgemäßer Applikation die gewünschte therapeutische Wirkung gewährleistet, aus dem aber die Wirkstoffe nicht in eine zum Missbrauch geeignete Form übergeführt werden können.

**[0008]** Diese Aufgabe wurde durch die Bereitstellung des erfindungsgemäßen, gegen Missbrauch gesicherten, wirkstoffhaltigen Pflasters, das neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential wenigstens ein gelbildendes Mittel in solchen Mengen enthält, daß es mit einer Mindestmenge einer wäßrigen Flüssigkeit ein Gel bildet.

**[0009]** Durch die Bildung eines Gels im Sinne der vorliegenden Erfindung wird eine parenterale, insbesondere intravenöse Applikation des Wirkstoffes mit Missbrauchspotential verhindert oder zumindest eine gefahrlose Applikation unmöglich gemacht. Eine intravenöse Applikation eines extrahierten Gels – wenn überhaupt möglich – würde mit großer Wahrscheinlichkeit zur Verstopfung von Gefäßen, verbunden mit schweren Embolien bis hin zum Tod des Missbrauchers führen.

**[0010]** Pharmazeutische Wirkstoffe mit Missbrauchspotential sind ebenso wie deren Dosierung und Verfahren zu deren Herstellung dem Fachmann an sich bekannt und können als solche in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate, in dem erfindungsgemäßen Pflaster vorliegen.

**[0011]** Das erfindungsgemäße Pflaster eignet sich auch für die Verabreichung von mehreren Wirkstoffen. Vorzugsweise wird es zur Verabreichung eines Wirkstoffs eingesetzt.

**[0012]** Das erfindungsgemäße Pflaster eignet sich insbesondere zur Verhinderung des Missbrauchs eines transdermal verabreichbaren pharmazeutischen Wirkstoffs, der ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Narkotika, Opiate, Opioide, Tranquillantien, vorzugsweise Benzodiazepine, Stimulantien und weitere Betäubungsmitteln.

**[0013]** Beispielsweise eignet sich das erfindungsgemäße Pflaster zur Verhinderung des Missbrauchs eines transdermal verabreichbaren Opiates, Opioids, Tranquillanz oder eines anderen Betäubungsmittels, das ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diet-

hylaminopropiophenon (Amfepramon), ( $\pm$ )- $\alpha$ -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-( $\alpha$ -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Benzylmorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5 $\alpha$ -epoxy-7 $\alpha$ [(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-endoethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbamate (Camazepam), (1S,2S)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin/D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-N-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazepoxid), 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion (Clobazam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11b-(2-chlorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (Cloxazolam), (-)-Methyl-[3 $\beta$ -benzoyloxy-2 $\beta$ (1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ H)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 $\alpha$ -ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbital), Cyclophorphan, Cyprenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Detromethorphan, Dezin, Diampromid, Diamorphan, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Diazepam), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 $\alpha$ -morphinan-3-ol (Dihydrocodein), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-17-methyl-3,6 $\alpha$ -morphinandi-3-ol (Dihydromorphan), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6aR,10aR)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzocyclohepten-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6 $\alpha$ -ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-7 $\alpha$ -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-endo-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), N-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-( $\alpha$ -Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-( $\alpha$ -Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), N-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodia-

zepin-2(3H)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Halazepam), 10-Brom-11b-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinan-3-ol (Hydrocodon), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinan-3-ol (Hydromorphan), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-4H-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3S,6S)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol(LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinan-3-ol (Levorphanol), Levophenacylmorphan, Levoxemacin, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethyl)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1(4H)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Lormetazepam), 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin (Medazepam), N-(3-Chlorpropyl)- $\alpha$ -methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbamat (Meprobanat), Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, N, $\alpha$ -Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), ( $\pm$ )-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-o-tolyl-4(3H)-chinazolinon (Methaqualon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methyprylon), Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 $\alpha$ -diol (Morphin), Myrophin, ( $\pm$ )-trans-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 $\alpha$ -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo[b, d]pyran-9(6 $\alpha$ H)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nimetazepam), 7-Nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art Papaver somniferum gehörenden Pflanzen (Opium), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Oxazepam), (cis-trans)-10-Chlor-2,3,7,11b-tetrahydro-2-me-

thyl-11b-phenyloxazolo[3,2-d][1,4]benzodiaze-  
pin-6-(5H)-on (Oxazolam), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-14-hydro-  
xy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycod-  
on), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der  
zur Art Papaver somniferum (einschließlich der Un-  
terart setigerum) gehörenden Pflanzen (Papaver  
somniaferum), Papaveretum, 2-Imino-5-phenyl-4-oxa-  
zolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-di-  
methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-ben-  
zazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbu-  
tyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-me-  
thyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin),  
Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Pheno-  
peridin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenyl-  
morpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitur-  
säure (Phenobarbital),  $\alpha,\alpha$ -Dimethylphenethylamin  
(Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propyl-  
nyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Pinazepam),  
 $\alpha$ -(2-Piperidyl)benzhydrolalkohol (Pipradrol),  
1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperi-  
din]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopro-  
pylmethyl)-5-phenyl-1H-1,4-benzodiaze-  
pin-2(3H)-on (Prazepam), Premethadion, Profadol,  
Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen,  
N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propion-  
amid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(N-phenylpro-  
panamido)piperidino]propanoat} (Remifentanyl),  
5-sec-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital),  
5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbi-  
tal), N-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-pi-  
peridyl}propionanilid (Sufentanyl), 7-Chlor-2-hydro-  
xy-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on  
(Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-me-  
thyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Tetrazepam),  
Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohe-  
xen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol,  
8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methyl-  
butyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital),  
(1R\*,2R\*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,  
(1R,2R,4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol,  
(1R, 2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,  
(1S,2S)-3(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,  
(2R,3R)-1-Dimethylamino-3(3-Methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,  
(1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol,  
3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl 2-(4-isobutyl-phenyl)-propionat,  
3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat,  
3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(4-isobutyl-phenyl)-propionat,  
3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat,  
(RR-SS)-2-Acetoxy-4-trifluoromethyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester,  
(RR-SS)-2-Hydroxy-4-trifluoromethyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester,

(RR-SS)-4-Chloro-2-hydroxy-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester,  
(RR-SS)-2-Hydroxy-4-methyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester,  
(RR-SS)-2-Hydroxy-4-methoxy-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl-ester,  
(RR-SS)-2-Hydroxy-5-nitro-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester,  
(RR-SS)-2',4'-Difluoro-3-hydroxy-biphenyl-4-carbonsäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester sowie für entsprechende stereoisomere Verbindungen, jeweils deren entsprechende Derivate, insbesondere Amide, Ester oder Ether, und jeweils deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere deren Salze und Solvate.

**[0014]** Die Verbindungen (1R\*,2R\*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,  
(1R,2R,4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol oder deren stereoisomere Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere deren Hydrochloride, deren Derivate, wie Ester oder Ether sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind beispielsweise aus EP-A-693 475 bzw. EP-A-780 369 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

**[0015]** Als Wirkstoffe mit Missbrauchsportential werden vorzugsweise Opiode und/oder Opiate eingesetzt. Und ganz besonders bevorzugt sind Wirkstoffe, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Morphin, Oxycodon, Buprenorphin und Fentanyl, deren Derivate, vorzugsweise Ester oder Ether, oder deren jeweils physiologisch verträglichen Verbindungen, vorzugsweise deren Salze oder Solvate.

**[0016]** Zur Prüfung, ob ein gelbildendes Mittel zur Anwendung in dem erfindungsgemäßen Pflaster geeignet ist, wird zunächst der Einfluß auf die Wirkstoff-Freisetzung festgestellt. Wenn kein nennenswerter Einfluß auf die Wirkstoff-Freisetzung gegenüber einem Pflaster ohne Zusatz eines gelbildenden Mittels festgestellt wird, ist dieses Mittel prinzipiell geeignet. Die Prüfung auf die Gelbildung erfolgt, indem das entsprechende Pflaster kleingeschnitten und mit einer Mindestmenge (5 ml) Wasser bei 25 °C extrahiert wird. Bildet sich ein Gel auf dem Pflaster, aus dem keine nennenswerte Wirkstoffmenge extrahiert werden kann, oder bildet das wässrige Extrakt aus dem Pflaster ein Gel, das nicht mehr filtrierbar bzw. applizierbar ist, eignet sich das entsprechende gelbildende Mittel zur Verhinderung eines Missbrauchs des im Pflaster befindlichen Wirkstoffes.

**[0017]** Vorzugsweise kann wenigstens eines der in wäßriger Flüssigkeit gelbildenden Mitteln in dem erfindungsgemäßen Pflaster zum Einsatz kommen,



das ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Carbomere, d. h. Mono- oder Copolymere von Acrylsäure vernetzt mit einem Allylether von Sukrose oder Pentaerythritol (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®), Guarkernmehl (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota-Carrageen (Frimulsion D021®), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), Tarakernmehl (Polygum 43/1®), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB®), Pectine, vorzugsweise aus Äpfeln (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), Saccharoseacetatisobutytrat, Natrium-Hyaluronat, fermentiertes Polysaccharid und Xanthane wie Xanthan-Gummi (Xantural 180®). Die in Klammern angegebenen Bezeichnungen sind Beispiele für Handelsnamen, unter denen die jeweiligen Materialien am Markt geführt sind.

**[0018]** Besonders bevorzugt sind gelbildende Mittel, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Carbomere, Gellangummi, Propylenglykoalginat, Apfelpektin, Natrium-Hyaluronat und Xanthan-Gummi.

**[0019]** Ganz besonders bevorzugt als in wässriger Flüssigkeit gelbildende Mittel sind Carbomere, bevorzugt vernetzt mit Allylpentaerythritol.

**[0020]** Im allgemeinen ist eine Menge von 0,01 bis 25 Gew.-%, vorzugsweise 0,05 bis 15 Gew.-%, besonders bevorzugt 1–10 Gew.-% des in einer wässrigen Flüssigkeit gelbildenden Mittels, bezogen auf das Gesamtgewicht des wirkstoffhaltigen Bereichs des Pflasters, ausreichend, um den Missbrauch zu verhindern.

**[0021]** Das in wässriger Flüssigkeit gelbildende Mittel liegt in dem erfindungsgemäßen Pflaster bevorzugt in Mengen von  $\geq 5$  mg, besonders bevorzugt  $\geq 10$  mg pro Pflaster vor.

**[0022]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kommen solche in wässriger Flüssigkeit gelbildende Mittel zum Einsatz, die neben den vorstehend genannten Bedingungen auch bei der Extraktion aus dem Pflaster mit der notwendigen Mindestmenge an wässriger Flüssigkeit ein Gel bilden, das Luftblasen einschließt. Die so erhaltenen Gele zeichnen sich durch ein trübes Erscheinungsbild aus, durch das der potentielle Missbraucher zusätzlich optisch gewarnt und von dessen parenteraler Applikation abgehalten wird.

**[0023]** Um außerdem noch jeden möglichen weiteren Missbrauch der erfindungsgemäßen Pflaster vorzubeugen, können die erfindungsgemäßen Pflaster in einer bevorzugten Ausführungsform als Additive weitere Missbrauchs-erschwerende bzw. -verhin-

dernde Mittel enthalten.

**[0024]** So kann das erfindungsgemäße, gegen Missbrauch gesicherte Pflaster noch wenigstens eine der nachfolgenden Komponenten (a)-(d) als Additive aufweisen, sofern solche Hilfsstoffe nicht mit der transdermalen Applikation des oder der Wirkstoffe(s) an die Haut eines menschlichen oder tierischen Organismus interferieren:

wenigstens einen bei intravenöser Applikation eine Entzündung, vorzugsweise an der Applikationsstelle verursachenden Stoff,

wenigstens einen Antagonisten für jedes der vorhandenen Opioide bzw. Opiate mit Missbrauchspotential, wenigstens ein Emetikum.

wenigstens einen Farbstoff als aversives Mittel.

**[0025]** Die Komponenten (a) bis (d) sind jeweils für sich allein zusätzlich zur Sicherung der erfindungsgemäßen Darreichungsform gegen Missbrauch geeignet. So eignet sich die Komponente (a) bevorzugt zur Sicherung gegen einen gegebenenfalls noch möglichen nasalen, oralen und/oder parenteralen, vorzugsweise aber intravenösen, Missbrauch, die Komponente (b) bevorzugt gegen nasalen und/oder parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen Missbrauch, die Komponente (c) bevorzugt gegen parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen, Missbrauch, die Komponente (d) als visuelles Abschreckungsmittel gegen oralen oder parenteralen Missbrauch. Durch die erfindungsgemäße Mitverwendung von wenigstens einer der vorstehend genannten Komponenten gelingt es, bei den erfindungsgemäßen Pflastern noch effektiver gegen Missbrauch vorzubeugen.

**[0026]** In einer Ausführungsform kann die erfindungsgemäße Darreichungsform auch wenigstens zwei der Komponenten (a)-(d) in einer Kombination aufweisen, vorzugsweise (b) und ggf. (c) und/oder (d) bzw. (a) und ggf. (d) oder (c) und ggf. (d). Ganz besonders bevorzugt weist das erfindungsgemäße Pflaster als weitere Komponente die Komponente (b) auf.

**[0027]** Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform gegen Missbrauch die Komponente (a) umfasst, kommen als entzündungsverursachende Stoffe Reizstoffe, Fieber verursachende Verbindungen, wie Lipopolysaccharide und/oder Mikroorganismen, wie Lactobacillen oder Saccharomyces-Arten in Frage.

**[0028]** Besonders geeignete Stoffe sind solche Reizstoffe, die ein Brennen und/oder einen Juckreiz verursachen. Entsprechende Stoffe und deren üblicherweise einzusetzenden Mengen sind dem Fachmann an sich bekannt oder können durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

**[0029]** Die Reizstoffe der Komponente (a) basieren

vorzugsweise auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen oder einem oder mehreren Pflanzenteilen wenigstens einer Scharfstoffdroge.

**[0030]** Entsprechende Scharfstoffdrogen sind dem Fachmann an sich bekannt und werden beispielsweise in "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe" von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, Seiten 82 ff., beschrieben. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

**[0031]** Vorzugsweise kann das erfindungsgemäße Pflaster als Komponente (a) einer oder mehrere Inhaltsstoffe wenigstens einer Scharfstoffdroge, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus *Allii sativi* Bulbus, *Asari Rhizoma* c. *Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (Pfeffer), *Sinapis albae* (Erucae) Semen, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* und *Zingiberis Rhizoma*, besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer) und *Piperis nigri Fructus* (Pfeffer), hinzugefügt werden.

**[0032]** Bei den Inhaltsstoffen der Scharfstoffdrogen handelt es sich bevorzugt um o-Methoxy(Methyl)-phenol-Verbindungen, Säureamid-Verbindungen, Senföle oder Sulfidverbindungen oder um davon abgeleitete Verbindungen.

**[0033]** Besonders bevorzugt ist wenigstens ein Inhaltsstoff der Scharfstoffdrogen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Myristicin, Elemicin, Isoeugenol,  $\beta$ -Asaron, Safrol, Gingerolen, Xanthorrhizol, Capsaicinoiden, vorzugsweise Capsaicin, Capsaicin-Derivate, wie N-vanillyl-9E-octadecenamid, Dihydrocapsaicin, Nordihydrocapsaicin, Homocapsaicin, Norcapsaicin, und Nomorcapsaicin, Piperin, vorzugsweise trans-Piperin, Glucosinolaten, vorzugsweise auf Basis von nichtflüchtigen Senfölen, besonders bevorzugt auf Basis von p-Hydroxybenzylsenfö, Methylmercaptosenfö oder Methylsulfonylsenfö, und von diesen Inhaltsstoffen abgeleiteten Verbindungen.

**[0034]** Des weiteren kann das erfindungsgemäße Pflaster zur Vorbeugung und Sicherung gegen Missbrauch die Komponente (b) aufweisen, nämlich einen oder mehrere Antagonisten für das Opioid bzw. die Opioide und/oder Opiate mit Missbrauchspotential, wobei die Antagonistenmenge vorzugsweise räumlich getrennt von den übrigen Bestandteilen des erfindungsgemäßen Pflasters, z. B. eingekapselt, vorliegt und keine Wirkung bei bestimmungsgemäßer Verwendung entfaltet.

**[0035]** Geeignete Antagonisten zur Verhinderung des Missbrauchs der Wirkstoffe von Opioiden oder Opiaten sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

**[0036]** Als Antagonist kommt bevorzugt ein Antagonist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin und Naluphin, jeweils ggf. in Form einer entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindung, insbesondere in Form einer Base, eines Salzes oder Solvates, zum Einsatz. Vorzugsweise werden die entsprechenden Antagonisten, sofern eine Ausrüstung mit der Komponente (b) vorgesehen ist, in einer Menge von  $\geq 10$  mg, besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 100 mg, ganz besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 50 mg, bezogen auf die Wirkstoffmenge, eingesetzt.

**[0037]** Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Darreichungsform diese Antagonisten in einer üblichen, dem Fachmann bekannten therapeutischen Dosierung, besonders bevorzugt in einer gegenüber der üblichen Dosierung verdoppelten bis verdreifachten Menge pro Wirkstoffmenge auf.

**[0038]** Sofern die Kombination zur Vorbeugung und Sicherung des erfindungsgemäßen Pflasters gegen Missbrauch die Komponente (c) umfasst, kann sie wenigstens ein Emetikum aufweisen, das vorzugsweise in einer räumlich getrennten Anordnung von den übrigen Komponenten des erfindungsgemäßen Pflasters, vorzugsweise eingekapselt in Mikrokapseln, vorliegen und bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine Wirkung im Körper entfalten sollte.

**[0039]** Geeignete Emetika zur Verhinderung des Missbrauchs eines Opioids sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in dem erfindungsgemäßen Pflaster vorliegen.

**[0040]** In dem erfindungsgemäßen Pflaster kommt bevorzugt ein Emetikum auf Basis eines oder mehrerer Inhaltsstoffe von *Radix Ipecacuanhae* (Brechwurzel), vorzugsweise auf Basis des Inhaltsstoffes Emetin, in Betracht, wie sie z. B. in „Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe“ von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982 beschrieben werden. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil

der Offenbarung.

**[0041]** Vorzugsweise kann das erfindungsgemäße Pflaster als Komponente (c) das Emetikum Emetin aufweisen, bevorzugt in einer Menge von  $\geq 10$  mg, besonders bevorzugt  $\geq 20$  mg und ganz besonders bevorzugt in einer Menge von  $\geq 40$  mg pro Pflaster.

**[0042]** Ebenfalls bevorzugt kann als Emetikum Apomorphin als erfindungsgemäße Missbrauchssicherung zum Einsatz kommen, vorzugsweise in einer Menge von vorzugsweise  $\geq 3$  mg, besonders bevorzugt  $\geq 5$  mg und ganz besonders bevorzugt  $\geq 7$  mg pro Pflaster.

**[0043]** Sofern das erfindungsgemäße Pflaster die Komponente (d) als weiteren missbrauchsverhindernden Hilfsstoff enthält, so wird durch den Einsatz eines solchen Farbstoffes, insbesondere bei dem Versuch, das Opioid für eine parenterale, vorzugsweise intravenöse Applikation, zu extrahieren, eine intensive Farbgebung einer entsprechenden wässrigen Lösung hervorgerufen, die zur Abschreckung beim potentiellen Missbraucher führen kann. Auch ein oraler Missbrauch, der üblicherweise über eine wässrige Extraktion des Opioids oder Opiats eingeleitet wird, kann durch diese Farbgebung verhindert werden. Geeignete Farbstoffe sowie die für die notwendige Abschreckungswirkung erforderlichen Mengen sind der WO 03/015531 zu entnehmen, wobei die entsprechende Offenbarung als Teil der vorliegenden Offenbarung gelten soll und hiermit als Referenz eingeführt wird.

**[0044]** Der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Missbrauchspotential, die in wässriger Flüssigkeit gelbildenden Mittel und die ggf. vorhandenen, Missbrauch-verhindernden Hilfsstoffe können nach den dem Fachmann bekannten Methoden in den erfindungsgemäßen Pflaster eingearbeitet werden. Das erfindungsgemäße wirkstoffhaltige Pflaster kann dann nach dem Reservoir- oder Matrix- System aufgebaut sein (Bauer K. H., Frömming K.-H., Führer C., Pharmazeutische Technologie, Seiten 381–383; Müller R. N., Hildebrand G. E., Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, Kapitel 8).

**[0045]** Überraschenderweise ist es durch die erfindungsgemäße Auswahl der in wässriger Flüssigkeit gelbildenden Mittel möglich, den Wirkstoff und das gelbildende Mittel ohne räumliche Trennung voneinander in dem gegen Missbrauch geschützten Pflaster zu kombinieren, ohne dass die Freisetzung des Wirkstoffs bei bestimmungsgemäßer Applikation des Pflasters gegenüber einem entsprechenden Pflaster, das das in wässriger Flüssigkeit gelbildende Mittel nicht aufweist, beeinträchtigt wird.

**[0046]** Das gelbildende Mittel liegt in dem erfindungsgemäßen Pflaster entweder gelöst oder disper-

giert vor. Dies gilt auch für die weiteren Hilfsstoffe zur weiteren Missbrauchsverhinderung, wobei diese vorzugsweise in zumindest in wässrigen Flüssigkeiten leicht löslichen Umhüllungen, wie Mikrokapseln, vorliegen.

**[0047]** Vorzugsweise liegt das in wässriger Flüssigkeit gelbildende Mittel in der wirkstoffhaltigen Matrix-Schicht bzw. in dem wirkstoffhaltigen Reservoir des Pflasters oder daran angrenzend vor, insbesondere wenn es auf dem Pflaster beim Kontakt mit einer wässrigen Flüssigkeit zu einem Gel verdickt, aus dem praktisch kein Wirkstoff extrahierbar ist. Das gelbildende Mittel kann aber auch in einer weiteren Schicht des Pflasters vorliegen, insbesondere dann, wenn beim Kontakt mit der wässrigen Flüssigkeit das gelbildende Mittel und der Wirkstoff extrahierbar sind und im Extrakt die Gelbildung erfolgt.

**[0048]** Gemäß dem Matrix-System kann das erfindungsgemäße Pflaster vorzugsweise eine Trägerschicht, eine wirkstoffhaltige Schicht und eine Klebeschicht aufweisen, wobei die wirkstoffhaltige Schicht gleichzeitig die Klebeschicht sein kann, in dem der Wirkstoff und vorzugsweise das gelbildende Mittel und die ggf. weiteren Hilfsstoffe (a)-(d) gelöst und/oder dispergiert in einer Matrix zusammen mit dem Klebstoff vorliegt. Vorzugsweise, weist das erfindungsgemäße Pflaster zusätzlich noch eine Schutzschicht auf.

**[0049]** Als Klebstoffe für die Klebeschicht des erfindungsgemäßen Pflasters werden vorzugsweise druckempfindliche Klebemittel („pressure-sensitive adhesives“) eingesetzt. Beispielsweise eignen sich dafür Polymere wie Polyacrylate, Polyvinylether, Polyisobutylene (PIB), Styrol/Isopren- oder Butadien-/Styrol Copolymere oder Polyisopren Kautschuke. Weiterhin eignen sich Silikon-Klebstoffe, wie z. B. gegebenenfalls vernetzte Polydimethylsiloxane. Ferner sind Kunststoffe auf Basis von Ester von Glycinen, Glycerin oder Polytaerythrol, oder Kohlenwasserstoffen, wie Polyterpene geeignet. Klebstoffe auf Acrylatbasis werden durch Polymerisation von Acrylaten, Methacrylaten, Alkylacrylaten und/oder Alkylmethacrylaten, mit gegebenenfalls weiteren  $\alpha$ ,  $\beta$ - ungesättigten Monomeren, wie Acrylamid, Dimethylacrylamid, Dimethylaminoethylacrylat, Hydroxyethylacrylat, Hydroxypropylacrylat, Methoxyethylacrylat, Methoxyethylmethacrylat, Acrylnitril und/oder Vinylacetat, hergestellt.

**[0050]** Die Klebeschicht des erfindungsgemäßen Pflasters kann auch Hautdurchdringungsverstärker, Füllstoffe (wie Zinkoxid oder Silika), Vernetzer, Antioxidationsmittel und/oder Lösungsmittel enthalten. Die Dicke der Klebeschicht beträgt vorzugsweise 3 bis 100  $\mu\text{m}$ .

**[0051]** Die Trägerschicht bzw. Deckschicht des er-



findungsgemäßen Pflasters ist vorzugsweise für die in der wirkstoffhaltigen Schicht und in der Klebeschicht enthaltenen Stoffen, insbesondere für den Wirkstoff mit Missbrauchspotential, undurchlässig und inert, und kann auf Polymeren, wie Polyester, z. B. Polyethylenterephthalat, Polyolefinen, wie Polyethylenen, Polypropylenen oder Polybutylenen, Polycarbonaten, Polyethylenoxiden, Polyurethanen, Polystyrolen, Polyamiden, Polyimiden, Polyvinylacetaten, Polyvinylchloriden, Polyvinylidenchloriden und/oder Copolymeren wie Acrylonitril/Butadien/Styrol Copolymeren gegebenenfalls enthaltend Papierfasern, Textilfasern und/oder deren Mischungen basieren, die bei Bedarf metallisiert oder pigmentiert sein können. Die Trägerschicht bzw. Deckschicht des Pflasters kann auch aus einer Kombination aus Metallfolie und Polymerschicht bestehen. Die Dicke der Trägerschicht beträgt vorzugsweise 3 bis 100 µm.

**[0052]** Die wirkstoffhaltige Matrix-Schicht des erfindungsgemäßen Pflasters kann matrixbildende Polymere, Hautdurchdringungsverstärker, Lösungsvermittler, Vernetzer, Stabilisatoren, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Verdickungsmittel und/oder weitere übliche Hilfsmittel enthalten.

**[0053]** Als matrixbildendes Polymeres wird vorzugsweise wenigstens ein filmbildendes Polymeres ausgewählt aus der Gruppe umfassend Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylcellulose, Polyethylene, chlorierte Polyethylene, Polypropylene, Polyurethane, Polycarbonate, Polyacrylsäureester, Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyvinylalkohole, Polyvinylchloride, Polyvinylidenchloride, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenterephthalate, Polytetrafluoroethylene, Ethylen/Propylen Copolymere, Ethylen/Ethylacrylat Copolymere, Ethylen/Vinylacetat Copolymere, Ethylen/Vinylalkohol Copolymere, Ethylen/Vinylloxyethanol Copolymere, Vinylchlorid/Vinylacetat Copolymere, Vinylpyrrolidon/Ethylen/Vinylacetat Copolymere, Kautschuke, gummiartige, synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Silikone, Silikon-Derivate, vorzugsweise Siloxan/Methacrylat Copolymere, Cellulose-Derivate, vorzugsweise Ethylcellulose oder Celluloseether und deren Mischungen eingesetzt. Wenn die wirkstoffhaltige Schicht gleichzeitig die Klebeschicht ist, enthält sie vorzugsweise neben wenigstens einem der aufgezählten Polymeren zumindest einen der vorstehend aufgeführten Klebstoffe.

**[0054]** Als Verbindungen zur Verbesserung der Löslichkeit des Wirkstoffes können N-methyl-2-pyrrolidon, Laurylpyrrolidon, Triethanolamin, Triacetin, Diethylenglykolmonoethylether, Derivate von Fettsäuren oder Fettalkoholen und/oder niedermolekulare, mehrwertige Alkohole wie beispielsweise Propylenglycol oder Glycerin verwendet werden.

**[0055]** Wenn das erfindungsgemäße Pflaster nach dem Reservoir-System aufgebaut ist, kann die Re-

servoir-Membran aus inerten Polymeren wie z. B. Polyethylenen, Polypropylenen, Polyvinylacetaten, Polyamiden, Ethylen/Vinylacetat Copolymeren und/oder Silikonen bestehen. In dem Reservoir kann der Wirkstoff und vorzugsweise das gelbildende Mittel gelöst oder dispergiert vorliegen.

**[0056]** Als Stabilisatoren für wirkstoffhaltige Matrix bzw. das wirkstoffhaltige Reservoir können Antioxidantien, wie Vitamin E, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, und/oder Chelatbildner, wie z. B. Dinatriumethylen-diamintetraessigsäure, Kalium- oder Natriumcitrat verwendet werden.

**[0057]** Die wirkstoffhaltige Matrix bzw. das wirkstoffhaltige Reservoir kann auch übliche Hautdruckdringungsverstärker enthalten.

**[0058]** Das erfindungsgemäße Pflaster kann auch in einer oder mehreren Schichten wenigstens einen Weichmacher ausgewählt aus der Gruppe umfassend langkettige Alkohole, wie Dodecanol, Undecanol, Octanol, Ester von Carbonsäuren mit polyethoxylierten Alkoholen, Diester von aliphatischen Dicarbonsäuren, wie Adipinsäure, und mittelkettige Triglyceride von Caprylsäure und/oder Caprinsäure, Kokosfett, mehrwertige Alkohole, wie 1,2-Propandiol, Ester von mehrwertigen Alkoholen, wie Glycerin mit Lävulinsäure oder Caprylsäure, und veretherte mehrwertige Alkohole enthalten.

**[0059]** Die lösbare Schutzschicht des erfindungsgemäßen Pflasters kann aus Polyethylen, Polyester, Polyethylenterephthalat, Polypropylen, Polysiloxan, Polyvinylchlorid oder Polyurethan und gegebenenfalls aus behandelten Papierfasern, wie z. B. Zellophan, bestehen und gegebenenfalls vorzugsweise eine Silikon-, Fluorsilikon- oder Fluorcarbonbeschichtung aufweisen.

**[0060]** Die Herstellung des erfindungsgemäßen Pflasters kann nach bekannten Herstellungsverfahren umfassend die Verfahrensschritte, wie Laminieren, Coextrudieren, Stanzen, Delaminieren, Abwickeln, Schneiden, Wiederaufwickeln, Montieren oder Dosieren (Verpackungs-Rundschau 4/2002, 83–84) erfolgen.

## Beispiele

### Beispiel 1

#### a) Herstellung Buprenorphin-haltiger Pflaster

**[0061]** 1139 g einer 48 Gew.-%igen Polyacrylatlösung eines selbstvernetzenden Acrylatcopolymeren aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat, Acrylsäure (Lösungsmittel: Ethylacetat:Heptan:Isopropanol:Toluol:Acetylacetonat im Verhältnis von 37:26:26:4:1), 100 g Lävulinsäure



vulinsäure, 150 g Oleylacetat, 100 g Polyvinylpyrrolidon, 150 g Ethanol, 200 g Ethylacetat und 100 g Buprenorphinbase werden homogenisiert. Man rührt etwa zwei Stunden und kontrolliert visuell, ob alle Feststoffe gelöst sind. Man kontrolliert den Verdunstungsverlust durch Zurückwiegen und ergänzt gegebenenfalls den Lösemittelverlust durch Ethylacetat.

**[0062]** Eine 420 mm breite, transparente Polyesterfolie wird mit der oben beschriebenen Mischung so beschichtet, dass das Flächengewicht der getrockneten Klebeschicht bei 80 g/m<sup>2</sup> liegt. Eine durch Silikonbehandlung wieder ablösbare Polyesterfolie dient als Schutzschicht.

**[0063]** Man entfernt die Lösemittel durch Trocknen mit erwärmter Luft, die über die feuchte Bahn geleitet wird. Durch die Wärmebehandlung verdampfen die Lösemittel. Abschließend deckt man den Klebefilm mit der 15 µm dicken Polyesterfolie ab. Mit geeigneten Schneidewerkzeugen stanzt man eine der vorgesehenen Wirkstoffmenge entsprechende Fläche aus und entfernt die zwischen den einzelnen Systemen stehen gebliebenen Ränder.

#### b) Herstellung von Missbrauch-erschwerenden Klebeschichten

b.1 Zur Herstellung einer Missbrauchs-erschwerenden Klebeschicht wurde zunächst in 100 g Ethanol (96%ig) unter Rühren 2 g Carbopol 980 gelöst und das verdunstete Ethanol ersetzt. Von dieser 2%igen Carbopol 980/Ethanol-Lösung wurden jeweils 10 g, 5 g bzw. 2 g in 10 g, 15 g bzw. 18 g der unter a) vorstehend angegebenen Polyacrylatlösung als Klebstofflösung eingerührt und homogen verteilt.

Auf eine silikonisierte Polyesterfolie (Hostaphanfolien RNT 36) wurden jeweils 20 g der vorstehend aufgeführten Carbopol-haltigen Klebstoffmischung unter Verwendung eines 120 µm Rakel mit Hilfe des Erichsen Filmziehgeräts Coatmaster 509/MC-1 aufgetragen. Die Auftragsgeschwindigkeit betrug 5 mm/sek. Nach wenigstens 2 Stunden Trockenzeit wurde auf die unbeschichtete Seite der Klebstoffschicht ebenfalls eine silikonisierte Polyesterfolie laminiert. Anschließend wurden 7 × 7 cm große Quadrate aus den beidseitig laminierten, Missbrauchs-erschwerenden Klebeschichten geschnitten.

Jede der mit einer unterschiedlichen Konzentration an Carbopol ausgerüsteten Klebstoffschicht wurde nach Entfernung einer silikonisierten Schutzschicht mit der freigelegten Klebstoffschicht des nach a) erhaltenen Buprenorphin-haltigen Pflasters verbunden.

b.2 Herstellung weiterer Missbrauchs-verhindernder Klebeschichten

Xanthan als gelbildende Verbindung wurde über ein 50 µm Sieb glasiert und der Feinanteil weiter-

verwendet.

Jeweils 1 g, 2 g bzw. 3 g Xanthan wurden in jeweils 3 g Ethanol (96%ig) suspendiert und die Suspension homogen in 19 g, 18 g bzw. 17 g der unter a) beschriebenen Polyacrylatlösung als Klebstofflösung homogen verteilt. Jede Mischung wurde mit Hilfe eines Rotavapor die 3 g Ethanol entzogen und jede erhaltene Mischung jeweils auf eine silikonisierte Polyesterfolie (Hostaphanfolie RNT 36) mit Hilfe eines 120 µm Rakel auf dem Erichsen Filmziehgerät Coatmaster 509/MC-1 als Schicht aufgetragen. Die Auftragsgeschwindigkeit betrug 5 mm/sek. Nach wenigstens 2 Stunden Trockenzeit wurde auf die unbeschichtete Seite der Klebstoffschicht ebenfalls mit einer silikonisierten Polyesterfolie laminiert. Daraus wurden 7 × 7 cm große Quadrate geschnitten. Jeder der mit unterschiedlicher Konzentration an Xanthan ausgerüsteten Klebstoffschicht wurde nach Entfernung einer Schutzfolie mit der ebenfalls freigelegten Klebstoffschicht des nach a) erhaltenen Buprenorphin-haltigen Pflasters jeweils verbunden.

#### c) Prüfung der Missbrauch-erschwerung bzw. -verhinderung

**[0064]** Die nach b.1 bzw. b.2 erhaltenen, mit einer Missbrauch-erschwerenden Klebeschicht versehenen Pflaster wurden nach Entfernung der verbleibenden Schutzschicht auf der Missbrauch-erschwerenden Klebeschicht mit 5 ml Wasser in Kontakt gebracht. Es bildete sich eine Gelschicht auf dem jeweiligen Pflaster, wobei selbst nach einer Kontaktzeit von 5 Stunden in dem verbleibenden, von der Gelschicht nicht aufgenommenen Wasser kein Buprenorphin festgestellt werden konnte.

#### Patentansprüche

1. Gegen Missbrauch gesichertes wirkstoffhaltiges Pflaster, **dadurch gekennzeichnet**, daß es neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential wenigstens ein gelbildendes Mittel in solchen Mengen enthält, daß es mit einer Mindestmenge einer wäßrigen Flüssigkeit ein Gel bildet.

2. Pflaster gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es mit einer Mindestmenge einer wäßrigen Flüssigkeit extrahiert ein Gel bildet.

3. Pflaster gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Gel nicht parenteral verabreicht werden kann.

4. Pflaster gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das gelbildende Mittel in einer Menge von 0,01 bis 25 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des wirkstoffhaltigen Bereichs des Pflasters, vorliegt.

5. Pflaster gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff mit Missbrauchspotential wenigstens ein Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe umfassend Opiate, Opioide, Tranquillantien, Stimulantien und weitere Betäubungsmittel vorliegt.

kennzeichnet, dass das gelbildende Mittel in der wirkstoffhaltigen Matrix des Matrix-Pflasters vorliegt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen

6. Pflaster gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Wirkstoff Morphin, Oxycodon, Buprenorphin oder Fentanyl vorliegt.

7. Pflaster gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das gelbildende Mittel wenigstens eine Substanz ausgewählt aus der Gruppe umfassend Carbomere (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®), Guarkernmehl (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota-Carrageen (Frimulsion D021®), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), Tarakernmehl (Polygum 43/1®), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB®), Pectine, vorzugsweise aus Äpfeln (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), Saccharoseacetatsobutyrat, Natrium-Hyaluronat, fermentiertes Polysaccharid und Xanthane wie Xanthan-Gummi (Xantural 180®), ist.

8. Pflaster gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das in wäßriger Flüssigkeit gelbildendes Mittel wenigstens eine Substanz ausgewählt aus der Gruppe vernetzter Homo- oder Copolymere der Acrylsäure Gellangummi, Propylenglykolalginat, Apfelpektin, Sodium Hyaluronate, Xathan Gummi ist.

9. Pflaster gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das in wäßriger Flüssigkeit gelbildendes Mittel in dem Pflaster gelöst oder dispergiert vorliegt.

10. Pflaster gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Pflaster ein Reservoir-Pflaster ist.

11. Pflaster gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das gelbildende Mittel in dem wirkstoffhaltigen Reservoir des Reservoir-Pflasters vorliegt.

12. Pflaster einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Pflaster ein Matrix-Pflaster ist.

13. Pflaster gemäß Anspruch 12, dadurch ge-